FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1965. **THÈSE** N° 258

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'État)

PAR

Christian, Martial, Marcel, Ignace DECOUX

né le 21 août 1938 à Paris (14e)

Externe des Hôpitaux de Paris

Présentée et soutenue publiquement le

CONTRIBUTION A L'ETUDE DU SYNDROME DIGESTIF DE L'HYPERPARATHYROIDISME PRIMITIF.

Président : Monsieur Stanislas de SEZE, *Professeur*

EDITIONS A.G.E.M.P. - 8 RUE DANTE - PARIS V°

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1965. — **THÈSE** N° —

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'État)

PAR

Christian, Martial, Marcel, Ignace DECOUX

né le 21 août 1938 à Paris (14e)

Externe des Hôpitaux de Paris

Présentée et soutenue publiquement le

CONTRIBUTION A L'ETUDE DU SYNDROME DIGESTIF DE L'HYPERPARATHYROIDISME PRIMITIF.

Président : Monsieur Stanislas de SEZE, *Professeur*

EDITIONS A.G.E.M.P. - 8 RUE DANTE - PARIS V°

UNIVERSITEITSBIBLIOTHEEK - LEIDEN -

15-12-1963

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. Alajouanine (T.), Aubin (A.), Bénard (H.), Binet (L.), Bulliard (H.), Cadenat (F.), Cathala (J.), Chabrol (E.), Chailley-Bert (P.), Debré (R.), Fey (B.), Galliard (H.), Gaudart d'Allaines (F. de), Gennes (L. de), Halphen (E.), Hazard (R.), Heuyer (G.), Laroche (G.), Lavier (G.), Lelong (M.), Lévy-Solal (E.), Lian (C.), Mathieu (P.), Monod (R.), Moreau (R.), Moulonguet (P.), Mouquin (M.), Olivier (E.), Pasteur Vallery-Radot, Petit-Dutaillis (D.), Piédelièvre (R.), Quénu (J.), Richet (C.), Senèque (J.), Strohl (A.), Tanon (L.), Verne (J.).

DOYEN . . . . . Gaston CORDIER.

1er ASSESSEUR . . . . . } Daniel BARGETON
2e ASSESSEUR . . . . . } Paul CASTAIGNE

I. — PROFESSEURS

1° CHAIRES DE SCIENCES FONDAMENTALES

a) Professeurs titulaires :

	MM.
Anatomie	DELMAS (A.)
Anatomie pathologique	DELARUE (J.)
Anesthésiologie	BAUMANN (J.)
Biochimie médicale	JAYLE (M.-F.)
Biologie appliquée à l'Education physique et aux Sports	MALMEJAC (J.)
Biologie médicale	FAUVERT (R.)
Biophysique médicale	BUGNARD (L.)
— —	DOGNON (A.)
— —	DJOURNO (A.)
Cancérologie médicale et sociale	BERNARD (J.)
Chimie pathologique	SCHAPIRA (G.)
Embryologie	TUCHMANN (H.)
Gérontologie expérimentale	N...
Histoire de la médecine et de la chirurgie	JOANNON (P.)
Histologie	GIROUD (A.)
Hygiène et médecine préventive	BOYER (J.)
Médecine du Travail	DESOILLE (H.)
Médecine légale	DEROBERT (L.)
Microbiologie (Bactériologie et virologie)	FASQUELLE (R.)
Parasitologie	BRUMPT (L.-C.)
Pathologie chirurgicale	LAURENCE (G.)
Pathologie exotique	N...
Pathologie expérimentale et comparée	MERKLEN (F.-P.)
Pathologie médicale	LAROCHE (Cl.)
— —	BRICAIRE (H.)
Pathologie respiratoire	TURIAF (J.)
Pathologie et thérapeutique générales	DEPARIS (M.)
Pharmacologie	CHEYMOL (J.)
Physiologie	BARGETON (D.)
—	PARROT (J.)
Physiologie et pathologie obstétricales	LEPAGE (F.)
Radiologie médicale	DESGREZ (H.)
Technique chirurgicale et Chirurgie expérimentale	CAUCHOIX (J.)
Thérapeutique	CONTE (M.)
Thérapeutique appliquée	LAMOTTE (M.)

b) Professeurs à titre personnel :

Anatomie anthropologique	OLIVIER (G.)
Biochimie médicale	DESGREZ (P.) / POLONOVSKI (J.)
Biologie médicale	BOURLIÈRE (F.)
Pharmacologie	LÉVY (Mlle J.)
Physiologie	DEJOURS (P.)
Physique médicale	KELLERSHOHN (L.) / GOUGEROT (L.)
Radiologie médicale	FISCHGOLD (H.)

2° CHAIRES DE SCIENCES CLINIQUES

a) Professeurs titulaires :

		MM.
Clinique carcinologique chirurgicale (Necker)		REDON (H.)
Clinique cardiologique (Broussais)		SOULIÉ (P.)
Cliniques chirurgicales	Beaujon	LORTAT-JACOB (J.-L.)
	Cochin	LEGER (L.)
	Hôtel-Dieu	PATEL (J.)
	Pitié	CORDIER (G.)
	Saint-Antoine	GOSSET (J.)
	Salpêtrière	SICARD (A.)
	Tenon	OLIVIER (Cl.)
Clinique de chirurgie infantile et orthopédique (Enfants-Malades)		FÈVRE (M.)
Clinique chirurgicale orthopédique et traumatologique (Cochin)		MERLE d'AUBIGNÉ (R.)
Clinique de chirurgie cardio-vasculaire (Broussais)		DUBOST (Ch.)
Clinique de chirurgie pleuro-pulmonaire (Laennec)		MATHEY (J.)
Clinique endocrinologique (Pitié)		DECOURT (J.)
Clinique de Génétique médicale (Enfants-Malades)		LAMY (M.)
Clinique gynécologique (Broca)		HUGUIER (J.)
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques (Saint-Louis)		DEGOS (R.)
Clinique des maladies des Enfants (Enfants-Malades)		TURPIN (R.)
Clinique des maladies infectieuses (Claude-Bernard)		MOLLARET (P.)
Clinique des maladies mentales et de l'encéphale (Sainte-Anne)		DELAY (J.)
Clinique des maladies métaboliques (Necker)		HAMBURGER (J.)
Clinique des maladies du sang (Broussais)		MARCHAL (G.)
Clinique des maladies du système nerveux (Salpêtrière)		CASTAIGNE (P.)
Cliniques médicales	Broussais	MILLIEZ (P.)
	Broussais	LENÈGRE (J.)
	Cochin	BROUET (G.)
	Hôtel-Dieu	BARIÉTY (M.)
	Lariboisière	SÈZE (S. de)
	Pitié	DREYFUS (G.)
	Saint-Antoine	KOURILSKY (R.)
	Saint-Antoine	BOUDIN (G.)
Clinique d'hydrologie et de climatologie (Bichat)		DEBRAY (Ch.)
Clinique médicale infantile de pédiatrie sociale (Enfants-Malades)		MARIE (J.)
Clinique médicale propédeutique (Broussais)		JUSTIN-BESANÇON (L.)
Clinique médico-sociale du diabète sucré et des maladies de la nutrition (Hôtel-Dieu)		DEROT (M.)
Clinique de neuro-chirurgie (Pitié)		DAVID (M.)
Clinique neurologique (Salpêtrière)		GARCIN (R.)
Cliniques obstétricales	Baudelocque	LACOMME (M.)
	Foch (Suresnes)	MERGER (R.)
Clinique obstétricale et gynécologique (Port-Royal)		VARANGOT (J.)
Clinique ophtalmologique (Hôtel-Dieu)		RENARD (G.)
— — (Cochin)		OFFRET (G.)
Clinique oto-rhino-laryngologique (Lariboisière)		AUBRY (M.)
Clinique de pédiatrie et de puériculture (Saint-Vincent-de-Paul)		N...
Clinique de pneumo-phtisiologie (Laennec)		BERNARD (E.)
Clinique de neuro-psychiatrie infantile (Salpêtrière)		MICHAUX (L.)
Clinique de rhumatologie médicale et sociale (Cochin)		COSTE (F.)
Clinique stomatologique (Salpêtrière)		DECHAUME (M.)
Clinique thérapeutique chirurgicale (Vaugirard)		ROUX (M.)
Clinique thérapeutique médicale (Saint-Antoine)		LEMAIRE (A.)
Clinique toxicologique		GAULTIER (M.)
Clinique urologique (Cochin)		ABOULKER (P.)
Clinique chirurgicale orthopédique et traumatologique		PADOVANI (P.)
Séméiologie médicale		DOMART (A.)
Séméiologie et clinique chirurgicales		POILLEUX (F.)
Séméiologie traumatique et orthopédique		JUDET (R.)
Clinique urologique (Necker)		COUVELAIRE (R.)
Hygiène et clinique de la première enfance (Trousseau)		N...

b) Professeurs à titre personnel :

Hydrologie et climatologie	GIBERTON (A.)
Maladies infectieuses	BASTIN (R.)
Médecine	AZERAD (E.)
	BOUR (H.)
	LAMBLING (A.)
	LHERMITTE (F.)
	PEQUIGNOT (H.)
	PERRAULT (M.)
	SIGUIER (F.)
	WORMS (R.)
Oto-Rhino-Laryngologie	MADURO (R.)
Pneumo-Phtisiologie	KREIS (B.)
Rhumatologie	DELBARRE (F.)

	MM.
Pathologie chirurgicale	BARCAT (J.) BINET (J.-P.) BLONDEAU (Ph.) CERBONNET (G.) CHATELIN (C.-L.) DAUTRY (P.) DEMIRLEAU DUBOST (Cl.) FAUREL (J.) FLABEAU (F.) GALEY (J.-J.) GARBAY (M.) GARNIER (H.) GAUDART-d'ALLAINES (Cl. de) GERMAIN (A.) LATASTE (J.) LOYGUE (J.) MAILLARD (J.-N.) MERCADIER (M.) NATALI (J.) PELLERIN (D.) PERROTIN (J.) PREMONT (M.) ROBERT (H.) THOMERET (G.) VAYSSE (J.)
Pathologie exotique	SCHNEIDER (J.)
Pathologie expérimentale	BERTHAUX (P.) COTTENOT (Fr.) LŒPER (J.) Pr. s. ch. MAURICE (J.) MIKOL (Cl.) PAUPE (J.-R.)
Pathologie médicale	ACAR (J.) AUQUIER (L.) AUSSANNAIRE (M.) BEAUMONT (J.-L.) BERNIER (J.-J.) BOUVIER (J.) BOUVRAIN (Y.) BRISSAUD (H.) BROCARD (H.) BUGE (A.) CANIVET (J.) CARLOTTI (J.) CATINAT (J.) CHRÉTIEN (J.) CLOAREC (M.) COBLENTZ (B.) CONTAMIN (F.) COURY (C.) DEBRAY (J.) ÉTIENNE (J.-P.) FREZAL (J.) FRITEL (D.) FUNCK-BRENTANO (J.-L.) GRIVAUX (M.) HAZARD (J.) HENNEQUET (A.) HIMBERT (J.) HOUSSET (E.) LAGRUE (G.) LESOBRE (R.) LEVEQUE (B.) MACREZ (C.) MOREAU (L.) NENNA (A.) NICK (J.) POULET (J.) ROYER (P.) TCHERDAKOFF (Ph.) THIBAULT (Ph.) TOURNEUR (R.) VILLIAUMEY (J.) WOLFROMM (R.)

	MM.
Pédiatrie-Puériculture	ALAGILLE (D.) ALISON (J.) CANLORBE (P.) GORIN (R.) LAFOURCADE (J.) LEPERCQ (G.) LESTRADET (H.) MALLET (R.) MANDE (R.) MINKOWSKY (A.) MOZZICONACCI (P.) POLONOVSKI (C.) REY (J.) RIBIERRE (M.) ROSSIER (A.) VIALATTE (J.)
Pharmacologie	BOISSIER (J.) LECHAT (P.)
Physiologie	BARRES (G.) DURAND (J.) GIRARD (Fr.) m. conf. HUGELIN (A.) LAURENT (D.) SCHERRER (J.) pr. s. ch. VASSEUR (B.)
Physique médicale	CHANTEUR (J.) COURSAGET (J.) GREMY (F.) m. conf. MILHAUD (G.) PAGÈS (J.-Cl.) PELLERIN (P.) ROUCAYROL (J.-C. pr. s. ch. TUBIANA (M.) m. conf.
Pneumo phtisiologie	DECROIX (G.) ISRAEL (L.) MEYER (A.) RENAULT (P.) SORS (Ch.)
Psychiatrie infantile	DENIKER (P.) DUCHE (D.) FLAVIGNY (H.)
Radiologie médicale	DUBOST (J.) LEFEBVRE (J.) MICHEL (J.-R.)
Rhumatologie	MASSIAS (P.)
Stomatologie	CAUHEPE (J.) CERNEA (P.) CHAPUT (Mme A.) m. c. agr. CREPY (Cl.) FLEURY (R.) GRELLET (M.)
Thérapeutique	CHASSAGNE (P.) FOUET (P.) LABET (R.) MARCHE (J.)
Urologie	AUVERT (J.) MOULONGUET (A.) QUENU (L.)

II. — PROFESSEURS SANS CHAIRE, PROFESSEURS AGRÉGÉS ET MAITRES DE CONFÉRENCES - AGRÉGÉS

	MM.
Anatomie	CABROL (C.) COUINAUD (C.) GILLOT (C.) HUREAU (J.)
Anatomie pathologique	GAUTHIER-VILLARS (Mlle P.) pr. s. ch. ABELANET (R.) CHOMETTE (G.) GOUYGOU (Ch.), pr. s. ch. NEZELOFF (Ch.) ORCEL (L.) PAILLAS (J.)
Anesthésiologie	N. du BOUCHET (Mme) KERN (E.) VOURC'H (G.)
Bactériologie	BARBIER (P.) pr. s. ch. CHRISTOL (D.) DAGUET (G.) LE MINOR (L.) TOURNIER (P.)
Biochimie médicale	BAULIEU Et. m. conf. BOURILLON (R.) CARTIER (P.) pr. s. ch. CORNILLOT (P.) DREYFUS (J.-Cl.) GONNARD (P.) JEROME (H.) KRUH (J.) LEGRAND (J.-Cl.) NORDMANN (J.)
Biologie appliquée à l'Education Physique et aux Sports	PLAS (F.)
Biologie médicale	BENHAMOU (J.-P.) BOIVIN (P.) HARTMANN (L.) pr. s. ch.
Carcinologie	BOIRON (M.) DENOIX (P.) MATHE (G.) SELIGMANN (M.)
Cardiologie	HATT (P.-Y.)
Dermato-Syphiligraphie	CIVATTE (J.) DUPERRAT (B.) HEWITT (J.) TOURAINE (R.)
Electro-Radiologie	HEITZ (F.) m. conf. LEDOUX-LEBARD (G.)
Embryologie	ROUX (Ch.)
Hématologie	BESSIS (M.) BILSKI-PASQUIER (G.) DAUSSET (J.) DUHAMEL (G.)
Histologie	COUJARD (R.), pr. s. ch. DA LAGE MAROIS (M.) RACADOT (J.) SCHRAMM (B.)
Hydrologie	BESANÇON (F.) CORNET (A.)
Hygiène	BLANCHER (G.) CORRE-HURST (Mme L.) ROUSSEL (A.) SAPIN-JALOUSTRE (H.)
Maladies infectieuses	DUPONT (V.) LISSAC (J.) RAPIN (M.)
Maladies métaboliques	ANTOINE (B.) CROSNIER (J.) RICHET (G.) SEBAOUN (J.)
Médecine légale	BOURGUIGNON (A.) FOURNIER (E.) GUENIOT (M.) HADENGUE (A.)
Médecine du travail	ALBAHARY (C.)
Neuro-chirurgie	PERTUISET (B.)
Neuro-Psychiatrie	CAMBIER (J.) CATHALA (H.) ESCOUROLLE (R.) GAUTIER (J.-Cl.) LAPRESLE (J.) LEREBOULLET (J.) PICHOT (P.) TARDIEU (G.)
Obstétrique	GRANJON (A.) HERVET (E.) LE LORIER (G.) LEVY (J.) LEWIN (D.) MUSSET (R.) ROBEY (M.) SENEZE (J.) SUREAU (C.) TCHOBROUTSKY (Mme C.) THOYER-ROZAT (J.)
Ophtalmologie	AUVERT (Mme B.) BRÉGEAT (P.) DUBOIS (A.) FONTAINE (Mme M.) SARAUX (H.)
Orthopédie	DUPARC (J.) MAURER (P.) MEARY (R.) POSTEL (M.) RAMADIER (J.)
Oto-rhino-Laryngologie	DEBAIN (J.) PIALOUX (P.) SERGENT (H.)
Parasitologie	GOLVAN (Y.) HO THI SANG (Mlle) LAPIERRE (J.)

III. — PROFESSEURS SANS CHAIRE ET AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE à titre permanent.

	MM.
Anatomie	DEBEYRE (J.)
Clinique chirurgicale	VERNE (J.-M.)
Clinique médicale	RAMBERT (P.) THIEFFRY (S.)
Clinique obstétricale	GRASSET (J.) MAYER (M.) MORIN (P.)
Clinique ophtalmologique	DESVIGNES (P.)
Clinique pédiatrique et puériculture	LAPLANE (R.)
Clinique psychiatrique	BARUK (H.)
Clinique urologique	KUSS (R.)

IV. — PROFESSEURS DÉTACHÉS DANS LES UNIVERSITÉS ÉTRANGÈRES

Bactériologie	HAUDUROY (P.) Pr. s. ch.
Pathologie chirurgicale	RUDLER (J.) Pr. s. ch.

V. - CHARGÉS DE COURS D'HYGIÈNE SCOLAIRE ET UNIVERSITAIRE

BOLTANSKI (E.)
LAUNAY (C.)

Secrétaire général de la Faculté	M. LENA (J.)
Conseiller administratif	Mlle CHAINTREUIL (G.)
Conservateur en Chef de la Bibliothèque Conservateur du Musée d'Histoire de la Médecine	M. le Docteur HAHN (A.)
Conservateurs	Mlles DUMAITRE (P.), LE NOIR (G.), QUIÉVREUX (E.)
Bibliothécaires	Mmes CONTET (J.), FORGET (F.), Mlle LAURENT (H.), Dr SCHILLER (J.)

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41544307_0061

A mes Parents,

En témoignage de ma profonde affection.

A notre Président de Thèse,

Monsieur le Professeur de SEZE

Professeur de la Faculté de Paris,
Médecin des Hôpitaux,
Officier de la Légion d'Honneur

qui nous a fait le grand honneur d'accepter la présidence de cette thèse.

En hommage de respectueuse reconnaissance.

A Monsieur le Docteur LIEVRE

Professeur du Collège de Médecine des
Hôpitaux de Paris
Médecin de l'Hôpital de la Pitié
Officier de la Légion d'Honneur

qui a bien voulu nous guider dans
l'élaboration de cette thèse.

En hommage de respectueuse re-
connaissance.

A mes Maîtres de la Faculté de Médecine

En hommages respectueux.

A mes Maîtres d'Externat des Hôpitaux de Paris

En hommages respectueux.

A Messieurs les Membres de mon Jury de Thèse

En hommages respectueux.

INTRODUCTION

La description initiale de l'ostéose parathyroïdienne a été celle de sa forme typique, réalisant le syndrome anatomo clinique d'ostéite fibro kystique : c'est en effet RECKLINGHAUSEN qui analysa le premier le processus histologique de résorption osseuse avec géodes pseudo-kystiques et fibrose médullaire. On sait maintenant que l'étude de RECKLINGHAUSEN groupait en fait, outre deux cas d'ostéose parathyroïdienne, d'autres affections, maladie de Paget et dysplasie fibreuse des os.

En 1904 ASKANAZY note la coïncidence de l'ostéite fibro-kystique et d'un adénome des parathyroïdes. En 1926, F. MANDL démontre le rôle des parathyroïdes dans la détermination de la maladie : il guérit un malade atteint d'ostéite fibro kystique généralisée par l'ablation d'un adénome parathyroïdien.

En 1923, HANSON, puis en 1925, COLLIP préparent des extraits parathyroïdiens hypercalcémiants, et expérimentalement, JAFFE et BODANSKY, BRECHOT et PERGOLA parviennent à reproduire l'ostéose parathyroïdienne.

Les manifestations osseuses résument jusqu'alors la maladie. Les travaux d'ALBRIGHT montrent, par la suite, l'importance des manifestations rénales de l'hyperparathyroïdisme.

En 1931, dans sa thèse, J.A. LIEVRE donne une nouvelle orientation à la maladie. Il reprend les cas antérieurement publiés et ajoute quatre observations personnelles. Il montre la variabilité des tableaux cliniques réalisés, l'inégalité des signes osseux souvent discrets ou absents, la fréquence et l'importance des manifestations rénales, ainsi que celles d'autres manifestations organiques.

ooo

L'hyperparathyroïdisme est une hypersecrétion hormonale; celle-ci est due soit à un adénome, soit à plusieurs adénomes, soit à une hyperplasie diffuse (à cellules claires, type Albright, ou à cellules principales, type Cope), soit enfin, plus rarement, à un cancer des parathyroïdes.

Ses manifestations essentielles sont, nous l'avons vu osseuses et rénales.

Les signes osseux sont divers, comportant principalement et associant de façon variable : déminéralisation diffuse, ostéodystrophie fibreuse avec ostéoclasie et remaniement architectural, parfois aspect d'ostéoporose, voire d'ostéomalacie. A un stade plus avancé, ce sont les fractures, distorsions, kystes osseux ou géodes classiques.

Les signes rénaux, d'extrême fréquence sont souvent révélateurs. Ils sont représentés essentiellement par la lithiase calcique, traduire par des coliques néphrétiques, des hématuries, et volontiers récidivantes. Ils sont aussi représentés par la néphrocalcinose, isolée ou associée à la lithiase. Après évolution prolongée de l'une ou l'autre lésion, ou même en leur absence, une insuffisance rénale tardive peut survenir, rendant parfois, par les modifications biologiques qu'elle entraine, le diagnostic d'hyperparathyroïdisme délicat. Elle peut être d'évolution irréversible, même après parathyroïdectomie.

L'hyperparathyroïdisme s'accompagne de modifications biochimiques caractéristiques, mais, là encore, inconstantes. Il s'agit, dans la forme biologique typique, d'hypercalcémie, hypophosphorémie, hypercalciurie et hyperphosphaturie. En outre, le test au calcium radio-actif montre une élévation importante du fonds commun et des échanges calciques.

L'évolution de la maladie non traitée se prolonge un temps variable, de quelques mois à de nombreuses années, d'allure variable selon les cas, mais, fait important, elle comporte des périodes d'amélioration ou de latence, sources de difficultés dans l'établissement du diagnostic.

Le seul traitement est chirurgical : c'est l'ablation de la lésion parathyroïdienne. Adénomectomie ou parathyroïdectomie sont suivies d'une évolution d'ordinaire satisfaisante, avec disparition de la majorité des signes cliniques observés, reminéralisation du squelette, amélioration des signes rénaux, retour à la normale, plus ou moins rapide et complet, des perturbations biochimiques.

ooo

Les signes osseux et rénaux ne sont pas tout. LIEVRE a montré, dans sa thèse, que l'hyperparathyroïdisme touche tous les systèmes organiques en des tableaux cliniques assez différents pour rendre difficile ou égarer le diagnostic étiologique. Il existe, entre autres, des signes nerveux et musculaires, cardiaques et vasculaires, des calcifications métastatiques, des troubles psychiques, auditifs. Il existe aussi des signes digestifs dont on reconnait aujourd'hui la fréquence et l'importance grandissantes, et qui font l'objet de cette thèse.

Les appareils et organes autres que les reins et les os, et parmi ceux-là les voies digestives, ne sont pas respectés par cette affection aux retentissements métaboliques. La participation digestive peut être très importante, sembler unique et primitive.

Depuis quelques années, les manifestations digestives retiennent l'attention. Elles font de l'hyperparathyroïdie une maladie à expressions multiples, souvent déroutantes, posant maintenant des problèmes de diagnostic à des spécialistes jusqu'alors non concernés.

Signes digestifs fonctionnels, ulcères gastro-duodénaux, pancréatites sont retrouvés dans une assez grande proportion des observations d'hyperparathyroïdisme. Nous envisagerons chacune de ces affections dans le cadre de la maladie. Ces symptômes digestifs sont en effet importants à connaître cliniquement pour l'orientation du diagnostic; tout aussi importante est l'étude de leur pathogénie dans le cadre de l'hyperparathyroïdisme primitif.

Nous examinerons, enfin, les caractères des manifestations digestives de deux endocrinopathies au cours desquelles l'atteinte des parathyroïdes est fréquemment mentionnée : le syndrome de Zollinger-Ellison et la polyadénomatose endocrinienne. Nous rechercherons, dans leur pathogénie, l'existence d'un rapport éventuel avec celle de l'ulcus dans l'hyperparathyroïdisme.

oOo

SYNDROME FONCTIONNEL DIGESTIF

ET HYPERPARATHYROIDISME

Des troubles digestifs, en apparence banaux, sont fréquents dans l'hyperparathyroïdisme. Nous rapporterons ici une observation caractéristique de J.A. LIEVRE et M. GANDRILLE (1960).

M. LER... 47 ans, a été examiné par les auteurs en avril 1959, " de bonne santé habituelle, il est entré dans la maladie en 1955 par des douleurs épigastriques quotidiennes post-prandiales très tardives et calmées par l'alimentation. En juin 1955, un examen radiologique gastro-duodénal fait conclure à une duodénite. Dès ce moment, en juin, un symptôme particulier n'est pas clairement expliqué : une fatigue marquée, présente dès le réveil, qui étonne cet homme très actif et le gêne dans le travail.

Dans les mois suivants, un deuxième symptôme anormal a été négligé par ses médecins: une soif vive dont l'extrême début remonte peut être à 1954 ; la bouche est sèche, le malade sait qu'il buvait, et qu'il continue de boire bien plus que ses commensaux, consommant environ 1, 5 l. à cette époque, et actuellement 2, 5 l ; ses boissons sont l'eau, le vin, la bière, sans qu'il témoigne d'aucun goût particulier pour l'alcool.

"Le 27 juin 1955, il cesse le travail, surtout à cause de la fatigue. Il est généralement allongé, hésite à faire 400 m. à pied. Il a très peu d'appétit. En juillet, on l'hospitalise dans un service gastrologique : l'examen radiologique gastro-duodénal est négatif. On note de l'éréthisme cardiaque et, soupçonnant une maladie de Basedow, on pratique métabolisme de base et épreuve à l'iode radio actif, l'un et l'autre sont normaux.

"M. L... se repose à la campagne puis reprend le travail le 15 septembre, amélioré dans son état général mais se plaignant toujours de l'estomac. Alors, et pour la première fois, il souffre des genoux et des chevilles, articulations dont l'apparence n'est pas modifiée.

" Au cours de l'année 1956, nouvel arrêt de travail du 15 juillet au 15 septembre pour fatigue, malaise, poussée de douleurs épigastriques. Ces douleurs sont soulagées par le lait et les aliments ; quelques vomissements, nausées fréquentes. La soif persiste ainsi que des douleurs articulaires. De temps en temps, palpitations cardiaques.

"L'année suivante, 1957, est marquée par les mêmes alternatives d'améliorations et de poussées de fatigue et de troubles digestifs. A la fin d'août, le malade ne peut faire 100 m. à pied et souffre beaucoup de douleurs d'estomac et de vomissements. Un spécialiste du tube digestif, sur le vu des radiographies, conclut à un ulcère duodénal. Le traitement par histamine, acide ascorbique, acides aminés paraît favorable et le travail est repris en novembre.

" En 1958, nouveaux soucis digestifs, nouvelles radiographies, cette fois le diagnostic d'ulcère du duodénum est mis en doute. Deux autres gastrologues donnent des traitements pour les troubles gastriques, et une quatrième série d'examens radiologiques en juillet 1958 montre une déformation du bulbe duodénal. Un traitement anti-ulcéreux à base d'histamine et de vitamine B fait beaucoup de bien. Les douleurs gastriques calmées, les symptômes les plus gênants sont la constipation, les douleurs lombaires, les douleurs des genoux, des tibias et des chevilles.

" Le malade reprend le travail (septembre 1958) il marche avec un peu de difficulté et, butant sur un pavé, ressent une vive douleur à la racine de la cuisse gauche. On fait une radiographie qui montre des lésions osseuses. La marche est difficile, et en décembre, on croît déceler une fracture du col du fémur. Le 25 décembre celle-ci se complète. Cette fracture est traitée par le simple repos au lit.

"Pendant les premiers mois de 1959, alité, le malade se sent mieux, ne perçoit pas la fatigue. Il a quelques crampes gastriques, boit et urine abondamment ; les urines sont troubles, ce qu'il a déjà remarqué dans ces dernières années.

" Examen (avril 1959) - Sujet maigre, mais non cachectique, pigmenté, muqueuses pâles. Les muscles sont flasques et atrophiés. Raccourcissement du fémur gauche. Sensibilité à la pression, très modérée, des fémurs et du bassin. Aucun signe viscéral notable. Tension artérielle 19 - 11. Pas de tumeur cervicale.

" Radiographies - Bassin : déminéralisation diffuse, cortex minces, trabéculation apparente et irrégulière, zones radio transparentes sans limites nettes sur le pubis et sur l'ischion. Fémurs : à gauche, fracture cervico-trochantérienne ; des deux côtés, déminéralisation avec trabéculation très apparente et remaniée. Rachis : corps vertébraux très clairs, particulièrement dans leur partie centrale avec

aspect en sandwich. Crâne : ostéoporose granuleuse de la voûte.

" Tube digestif : un seul dossier disponible, datant du 28 octobre 1958. Estomac normal. Bulbe duodénal jamais parfaitement injecté mais sans image ulcéreuse".

La ponction biopsie de la crête iliaque montre une image typique d'ostéose para-thyroïdienne.

Les modifications biologiques sont également typiques d'hyperparathyroïdisme.

L'intervention, pratiquée le 6 avril 1959, permet l'ablation d'une tumeur du volume d'une cerise, située au pôle supérieur du lobe gauche du corps thyroïde, tumeur que l'examen histologique montre être un adénome parathyroïdien.

Evolution : dans les jours qui suivent l'intervention, cessation de la soif, des douleurs osseuses et de tout trouble digestif. Reprise de l'appétit.

Dans les semaines suivantes, amélioration progressive, reprise de la marche vers le 15 mai, augmentation de poids. M. L... reprend le travail le 1er octobre. La seule séquelle apparente est une réduction de la taille de 3 cm.

ooo

Les observations semblables à la précédente, relatant l'association d'hyperparathyroïdisme et de troubles digestifs sont maintenant nombreuses.

En 1931, LIEVRE retrouve de tels troubles dans cinq des observations qu'il regroupe et dans deux de ses quatre observations personnelles. Il montre qu'ils ont une valeur diagnostic non négligeable, d'autant plus que tout signe osseux peut faire défaut.

SAINT GOAR (1957) insiste sur l'importance des symptômes digestifs, souvent au premier plan dans 45 cas d'hyperparathyroïdisme relevés au Presbiterian Hospital de New-York.

CHODACK et ATTIE (1961) étudient neuf cas d'hyperparathyroïdisme et mentionnent six fois la présence de troubles digestifs. Ils prédominent chez cinq malades et sont en rapport chez deux d'entre eux avec un ulcère.

LIEVRE et coll. recherchent en 1963, la présence de signes digestifs dans les 37 cas qu'ils ont réunis. Ils notent dyspepsie et constipation dans 11 cas, soit 33 %, anorexie dans 6 cas, soit 18 %.

Ces troubles digestifs sont constitués surtout par des crises d'anorexie et de vomissements, ou bien par un état nauséeux intense et prolongé. La constipation est également un signe fréquent, parfois précoce et opiniâtre.

Sont également notées : des douleurs hypogastriques gauches (obs. II de LIEVRE) ou des crampes douloureuses de l'hypocondre gauche, de rythme irrégulier (obs. III. de LIEVRE).

Dans l'hyperparathyroïdisme aigu, les signes digestifs prennent une ampleur considérable : anorexie absolue, constipation, intolérance digestive, crises de vomissements répétées. Ils peuvent évoquer tout aussi bien une néphrite qu'une affection digestive.

Ces symptômes digestifs sont peut-être moins significatifs que les signes osseux ou rénaux, cependant, ils doivent permettre d'évoquer précocement le diagnostic à un stade où la maladie a encore peu évolué. C'est pourquoi de tels signes doivent être systématiquement mis en évidence et conduire à la recherche de l'hyperparathyroïdisme.

oOo

ULCERE GASTRO-DUODENAL

ET HYPERPARATHYROIDISME

En 1931, LIEVRE attire l'attention sur l'association remarquable de l'ulcère gastro-duodénal et de l'hyperparathyroïdisme. Depuis, l'existence de cette association fait l'objet de recherches particulières.

En 1946, ROGERS publie pour la première fois deux observations où l'ulcère gastro-duodénal est apparemment primitif, révélé par : douleurs, vomissements, troubles de l'état général. Deux faits sont alors importants à noter : la tendance à la prostration, à l'asthénie, et le redoublement des symptômes digestifs sous l'influence de la thérapeutique anti-ulcéreuse comportant des sels de calcium. La mort survient par insuffisance rénale, sans que le diagnostic d'hyperparathyroïdisme ait été soupçonné. Il ne fut reconnu qu'à l'autopsie.

En 1947, ROGERS et coll. publient un nouveau cas d'hyperparathyroïdisme avec ulcère. Ils étudient quatre cas antérieurs d'hyperplasie primitive et signalent que trois de ces sujets avaient aussi un ulcère duodénal. Ils reprennent enfin les vingt quatre cas d'hyperparathyroïdisme de la littérature : pour 20 % d'entre eux, ils trouvent un ulcère certain, pour 25 % des troubles digestifs certains et un ulcère probable. 45 % de ces vingt quatre cas comportent donc des signes d'ulcère.

HOWARD et coll. (1953) signalent une association ulcère-hyperparathyroïdisme dans 24 % de leurs cas, 15 à 20 % des cas restants ayant des symptômes ulcéreux typiques.

SAINT GOAR (1957) retrouve parmi 45 cas, 8,8 % d'ulcères radiologiquement prouvés ; mais, par ailleurs, 12,9 % avaient des malaises subjectifs caractéristiques d'ulcère.

HELLSTROM (1959) dans une série de 121 cas personnels, observe 14 fois l'association d'un ulcère, soit 11,5 %. Treize sont

de siège duodénal. Parmi 34 cas d'association qu'il réunit dans la littérature, 23 hommes et 11 femmes, il note 22 ulcères duodénaux.

OSTROW et coll. (1960) reprennent 39 observations personnelles d'hyperparathyroïdisme primitif. Un ulcère gastro-duodénal est retrouvé trois fois, soit dans 7, 7 % des cas. Deux fois il est duodénal. Ils notent, en outre, qu'un ulcère avait existé antérieusement chez deux patients, et qu'il y a des signes cliniques, sans preuve radiologique, pour cinq autres. Ces mêmes auteurs rassemblent, dans la littérature médicale, 429 observations où l'hyperparathyroïdisme est histologiquement confirmé : l'ulcère est prouvé chez 39 sujets (21 hommes - 18 femmes), soit 9,1 %, une symptomatologie typique mais isolée chez 38 sujets. Ils affirment 31 fois le siège duodénal.

CHODACK et ATTIE (1961) notent deux fois la présence d'ulcère gastro-duodénal parmi neuf hyperparathyroïdismes.

KEATING (1961) rapporte une série de 380 hyperparathyroïdismes observés à la Mayo Clinic. Elle comporte 59 ulcères (15, 5 %) qui presque toujours précèdent de loin les autres manifestations cliniques de l'hyperparathyroïdisme.

HELLSTROM et IVEMARK (1962) rapportent une proportion de 11, 7 % d'ulcères parmi 138 patients atteints d'hyperparathyroïdisme.

RIDDICK et REISS (1962) observent huit ulcères gastro-duodénaux, tous graves, dans une série de 34 hyperparathyroïdismes.

Deux des 34 cas personnels de LIEVRE (1963) comportent un ulcère gastro-duodénal, soit 6 %.

ooo

La fréquence de l'association varie, selon les statistiques précédentes de 6 à 40 %.

La précocité d'apparition de l'ulcère, dans le cadre de la maladie, est remarquable. Dans la plupart des 34 cas étudiés par HELLSTROM, les symptômes de l'ulcère semblent être apparus plus tôt que les signes les plus courants d'hyperparathyroïdisme. De même dans 26 des 52 cas rapportés par WILDER, FRAME et HAUBRICH, l'ulcère s'est manifesté dix à trente ans avant que ne soit reconnu l'hyperparathyroïdisme; les symptômes ulcéreux étaient les premiers en date dans les deux tiers de leurs observations.

La plupart des auteurs remarquent que l'ulcère est plus fréquent chez l'homme, alors que l'hyperparathyroïdisme est deux fois

plus fréquent chez la femme. HELLSTROM (1959), OSTROW (1960), WILDER (1961), et KEATING (1961) notent, aussi, une proportion relativement élevée de femmes présentant hyperparathyroïdisme et ulcère. Comparativement à la proportion d'ulcères parmi les femmes de la population générale, cette prédominance est inhabituelle.

Par contre, il n'existe pas de différence d'âge significative entre les cas d'hyperparathyroïdisme avec ulcère, les cas d'hyperparathyroïdisme seul, et ceux d'ulcère seul. Selon l'âge, le maximum de fréquence de l'ulcère et celui de l'hyperparathyroïdisme semblent coïncider.

L'étude des différentes statistiques effectuées à ce jour montre que l'ulcère siège avec une grande prédilection sur le duodénum. Il en est ainsi pour 22 des 34 cas d'HELLSTROM, pour 31 des 39 cas groupés par OSTROW. Pour ce dernier, la prédominance de la localisation duodénale chez la femme est originale.

Il existe également un pourcentage plus élevé du siège gastrique dans l'association des deux maladies. Il est retrouvé dans le quart des 52 observations revues par WILDER, au lieu du douzième dans une grande série témoin.

ooo

Les ulcères gastro-duodénaux associés à l'hyperparathyroïdisme apparaîssent comme des ulcères sévères.

Les différents auteurs insistent sur la fréquence inhabituelle de vomissements en l'absence de toute sténose pylorique, sur l'importance des douleurs et de l'atteinte de l'état général. Les deux patients dont ROGERS publie l'observation, en 1946, présentent une tendance particulière à la prostration, à l'asthénie, tendance nettement retrouvée chez le malade dont nous avons rapporté l'histoire précédemment.

Ces ulcères évoluent par poussées multiples, fréquentes, volontiers hémorragiques. Ils sont rebelles au traitement médical et quelques fois aggravés par lui : recrudescence des vomissements ou crise aiguë parathyroïdienne parfois mortelle.

KEATING (1961) souligne la particulière gravité de 24 des 54 ulcères qu'il rapporte, l'existence de récidives après gastrectomie. Certaines de ces récidives ont été définitivement guéries par pancréatectomie et c'est là un problème que nous aborderons plus loin.

Deux des huit ulcères rapportés par RIDDICK et REISS (1962) furent mortels, quatre autres se compliquèrent d'hémorragies ou de perforations ; deux malades, enfin, subirent une gastrectomie totale. Pour OSTROW, BLANSHARD et GRAY (1960) la fréquence des complications ; hémorragiques ou perforations, est celle de tous les ulcères en général, soit environ 33 % avec une relative fréquence des accidents perforatifs.

Dans la plupart des observations, la parathyroïdectomie est suivie d'une amélioration importante ou d'une disparition de tous les symptômes et de la guérison rapide de l'ulcère. 26 fois, parmi les 52 cas, de WILDER (1961) la parathyroïdectomie fut faite en pleine poussée ulcéreuse. Dans 23 cas, tous les symptômes ulcéreux disparurent en quelques heures ou quelques jours, sans récidive. Cependant, trois fois, il n'y eut pas d'amélioration : dans un de ces cas on découvrit ultérieurement un adénome langerhansien et la pancréatectomie subtotale permis la guérison.

La fréquence de l'association ulcère gastro-duodénal- hyperparathyroïdie paraît beaucoup plus grande dans l'hyperplasie à cellules claires des parathyroïdes. On note 14 hyperplasies sur 34 cas, dans le travail d'HELLSTROM, 12 hyperplasies sur 52, dans celui de WILDER. Cette proportion d'un tiers d'hyperplasie simple est inhabituelle. Elle est en effet d'un dixième dans les grandes séries d'hyperparathyroïdie sans ulcère.

ooo

Il est intéressant de savoir si les perturbations métaboliques dues à l'hyperfonctionnement des parathyroïdes peuvent être considérées comme une cause générale d'ulcération digestive. Ainsi, LIEVRE en 1957, soulève le problème de la fréquence de l'hyperparathyroïdisme dans l'ulcère gastro-duodénal.

ELLISON et coll. (1959) sur 20.000 autopsies, trouvent 812 cas d'ulcère, et par une seule fois, ils ne découvrent un adénome parathyroïdien simultané.

BEGGART et WILLIS (1959) comparent l'autopsie de 426 ulcéreux à celle de 426 patients décédés d'affections différentes et non porteurs d'ulcère. Fait curieux, ils trouvent, dans les deux séries, exactement la même proportion - 17, 1 %, de cas d'anomalies des parathyroïdes.

Dans le même but, FRAME et HAUBRICH (1960) recherchent l'hyperparathyroïdisme parmi 300 patients atteints d'ulcères gastro-duodénaux (251 ulcères duodénaux et 49 ulcères gastriques). Ils re-

trouvent 4 cas d'hyperparathyroïdisme connus et déjà opérés, mais en découvrent quatre autres (1,3 %). Chez chacun de ces malades, un adénome parathyroidien a pu être réséqué. Les auteurs signalent, dans ce travail, la difficulté d'étude du métabolisme du calcium et du phosphore chez les sujets recevant un traitement anti-ulcéreux actif. Il faut noter que 17 malades étaient atteints de lithiase rénale. Le syndrome ulcéreux était 7 fois antérieur à la lithiase, et 7 fois postérieur.

Les résultats sont assez discordants et il est difficile d'en tirer des conclusions. Rien ne permet de penser que l'ulcère prédispose à l'hyperparathyroïdisme, dont on peut, au contraire, souligner la rareté au cours de la maladie ulcéreuse. La calcithérapie anti-ulcéreuse ne semble pas être en cause, non plus, puisque le stimulus des parathyroïdes est l'hypocalcémie.

Par contre, la calcithérapie, la prise de médications alcalines peuvent être à l'origine d'autres manifestations. Nous avons vu que 17 des 300 malades rassemblés par FRAME et HAUBRICH présentaient une lithiase rénale. Si l'association lithiase calcique - ulcère gastro duodénal doit faire penser à l'hyperparathyroïdisme, elle n'en est nullement pathognomonique. MILLIEZ, LAGRUE et NAUCIEL(1962) ont montré la relative fréquence de cette association. Ils estiment qu'il s'agit, dans la plupart des cas, d'un ulcère compliqué de lithiase, du fait d'une thérapeutique alcalinisante, c'est-à-dire d'une forme atténuée du syndrome de Burnett.

ooo

En présence de manifestations cliniques évocatrices d'hyperparathyroïdisme et postérieures à un ulcère de longue évolution, le diagnostic de l association n'est, en effet, pas toujours justifié.

La thérapeutique intempestive d'un ulcère fait parfois apparaître des signes capables d'orienter faussement vers l'hyperparathyroïdisme. Il s'agit du syndrome du lait et des alcalins, décrit par BURNETT, COMMONS, ALBRIGHT, et HOWARD en 1949. Ce syndrome survient chez des sujets traités, de façon prolongée et intensive, par lait et alcalins pour une affection digestive. Le surdosage en calcium provoque la formation de calcifications des parties molles et, tout particulièrement, du parenchyme rénal et des voies urinaires sous forme de néphrocalcinose ou de lithiase. Or l'on sait que ce sont là des signes rénaux observés dans l'hyperparathyroïdisme. La parallélisme symptomatique n'est pas limité à ce fait et le syndrome des alcalins peut prendre un caractère malin avec insuffisance rénale marquée. DUFAULT et TOBIAS (1954) rapportent l'observation d'un malade porteur d'un ulcère et traité pendant au moins huit ans par de

grandes quantités de lait et d'alcalins. Des symptômes secondaires à l'hypercalcémie et au trouble fonctionnel rénal sont apparus, sous forme d'atonie musculaire, de lassitude, anorexie, nausées, vomissements, constipation, polydipsie, polyurie, calcifications oculaires.

C'est ici une source possible de confusion. Avec l'anamnèse, les signes biologiques permettront l'orientation correcte du diagnostic : en effet, s'il existe une hypercalcémie, il n'y a pas d'hypercalciurie, le phosphore sanguin est normal ou élevé, les phosphatases alcalines sont normales, le sérum est alcalin. Des bilans fréquemment et régulièrement répétés seront nécessaires. Le plus souvent, les manifestations cliniques cessent avec l'arrêt de la thérapeutique alcalinisante, et les fonctions rénales reviennent pratiquement à la normale.

Si le syndrome ainsi réalisé peut être trompeur, il ne semble pas que l'administration prolongée de lait et alcalins puisse modifier la fonction des parathyroïdes et induire un hyperparathyroïdisme.

ooo

Il est indiscutable que la fréquence de l'ulcère est plus grande dans l'hyperparathyroïdisme que dans les séries générales, et son siège duodénal prédominant.

Dans certains cas, l'ulcère guérit ou s'améliore malgré un hyperparathyroïdisme persistant. Il n'y a pas lieu, alors de rechercher une relation entre les deux affections.

Dans d'autres cas, l'ulcère persiste malgré son traitement médical ou chirurgical, jusqu'à ce qu'une parathyroïdectomie supprime la lésion. On peut affirmer, ici, l'effet dévavorable de l'hyperparathyroïdisme sur l'ulcère.

Dans d'autres cas, enfin, l'ulcère va récidiver, malgré la parathyroïdectomie. Cette récidive peut être due à un hyperparathyroïdisme persistant par adénomes multiples ou hyperplasie primitive, l'intervention ayant, ainsi, été incomplète. D'autre part, la résection glandulaire peut avoir guéri l'hyperparathyroïdisme, et non l'ulcère qui persiste. Il faut alors connaître la possibilité d'autres facteurs ulcérogènes, et particulièrement les tumeurs ulcérogènes du pancréas.

Il existe donc une relation entre hyperparathyroïdisme et ulcère gastro-duodénal : nous le reverrons dans l'étude pathogénique. Pour HELLSTROM (1959), cette relation s'appliquerait moins à la constitution de l'ulcère qu'à son entretien sous forme chronique,

récidivante, dont la guérison est conditionnée par la parathyroïdectomie. HELLSTROM note par ailleurs plusieurs fois la présence de modifications pathologiques des autres glandes endocrines. Ces modifications ont été individualisées en des syndromes que nous envisagerons ultérieurement.

ooo

Quand les symptômes d'un ulcère sont peu modifiés, ou aggravés par leur traitement spécifique, compliqués de nausées, vomissements, ou bien qu'il existe d'autres signes d'hyperfonction parathyroïdienne, il est essentiel d'entreprendre une étude approfondie du métabolisme phospho-calcique.

La connaissance de l'association et des caractères de l'ulcère doit permettre le diagnostic précoce de l'hyperparathyroïdisme, avant que n'apparaissent de graves lésions osseuses ou une insuffisance rénale irréversible (l'ulcère étant l'une des manifestations les plus précoces de l'hyperfonctionnement des parathyroïdes).

Elle doit éviter la survenue des crises dramatiques d'hyperparathyroïdisme aigu que peut entraîner l'alcalinothérapie des ulcères.

Elle doit, enfin, inviter à modifier l'indication thérapeutique et à rejeter la gastrectomie, inutile et inefficace.

oOo

PANCREATITE

ET HYPERPARATHYROIDISME

L'existence de pancréatites, avec ou sans calcifications, au cours de l'hyperparathyroïdisme primitif, est décrite depuis de nombreuses années.

Les premières observations de cette association sont rapportées par SMITH et CORKE, en 1940, puis par MARTIN et CANSECO, en 1947.

En 1957, COPE et coll. apportent deux nouvelles observations où le pancréas présente des zones de nécrose graisseuse, des foyers hémorragiques et des calcifications.

RUBENS-DUVAL, VILLIAUMEY et SEGRESTAA publient en 1960, une observation caractéristique d'hyperparathyroïdisme à localisations viscérales prédominantes. L'autopsie du malade, décédé d'une complication infectieuse, montre une atteinte pancréatique importante. Celle-ci permet d'expliquer les troubles digestifs observés antérieurement, en particulier les crises douloureuses abdominales et surtout la diarrhée chronique. Le pancréas est augmenté de volume, les canaux excréteurs sont dilatés, obstrués par des calculins. On note de plus l'alternance de foyers de nécrose récente et de plages de sclérose interstitielle ancienne.

BINSTINGL (1960) dans une étude de la littérature, rassemble quinze cas, y compris celui relaté par WELTI et DECHAUME. Six de ces cas ont présenté une lithiase pancréatique.

MIXTER, KEYNES et COPE reprennent, en 1962, 51 cas de la littérature, puis étudient 155 hyperparathyroïdismes prouvés depuis 1955. Ils mettent 11 fois en évidence l'association d'une pancréatite (7 %) sans incidence nette du sexe. Dans six des onze cas, c'est la pancréatite qui a amené à la découverte de l'hyperparathyroïdisme; et cependant, il leur semble certain que celui-ci existait antérieu-

rement. Trente fois, ils découvrent des calcifications (81 %). Elles sont en majorité intra-canaliculaires, mais souvent parenchymateuses.

Toutes les variétés évolutives sont représentées dans la statistique générale de leurs 62 cas : 18 pancréatites aiguës hémorragiques, 10 pancréatites récidivantes, 10 pancréatites post-opératoires, 24 pancréatites chroniques à calculs multiples.

Une lésion aiguë a été deux fois cause de la mort, et cinq fois hautement favorisante. Parmi sept malades avec carcinome des parathyroïdes, six avaient une atteinte pancréatique sévère ou fatale.

Après parathyroïdectomie, l'amélioration et même la guérison sont fréquentes. Toute douleur cède, alors que persistent souvent : stéatorrhée, calcifications, lithiase. Cependant, certains malades ont une recrudescence douloureuse.

Anatomiquement, les lésions sont irrégulières : parfois, lésions très évoluées avec nécrose et hémorragie, ou sclérose, mais le plus souvent (81%) lésions importantes de lithiase et calcifications intra-péranchymateuses.

ooo

Les signes pancréatiques sont variables et diversement associés.

Au maximum, coexistent une forme aiguë hémorragique et des calcifications du parenchyme, qui sont traduites par la symptomatologie habituelle, clinique et biologique. On note assez souvent des douleurs gastro-intestinales diffuses, une stéatorrhée, un syndrome diabétique.

L'atteinte peut également réaliser une pancréatite oedémateuse, ou chronique, une lithiase pancréatique.

Parfois, c'est l'examen radiologique qui découvre l'existence de calcifications, et explique les troubles fonctionnels.

Enfin, souvent, l'atteinte pancréatique est ignorée, jusqu'à l'autopsie qui met en évidence les lésions calcifiées.

Tous les intermédiaires peuvent être rencontrés : pancréatite sans aucune calcification radiologiquement ou macroscopiquement visible, calcifications sans retentissement pancréatique.

La grande crise aiguë d'hyperparathyroïdisme prend souvent le masque de pancréatite. FINK et FINFROCK (1961) rassemblent 56 hyperparathyroïdismes aigus dans la littérature : parmi ces malades, 24 sont morts (43 %) et dans la plupart de ces cas d'évolution fatale, le diagnostic était ignoré avant l'autopsie. La difficulté du diagnostic de la crise aiguë est ici importante, car elle est essentiellement caractérisée par des douleurs abdominales vives, une pancréatite aiguë (34 %) ou un ulcère (29 %).

VOEGTLIN (1963) étudiant les lésions parathyroïdiennes dans cette association, note une prédominance des adénomes (76 %) et une relative fréquence des proliférations malignes (12 %). L'atteinte parathyroïdienne maligne domine alors, et la pancréatite apparaît secondairement à un titre d'épiphénomène ou comme complication terminale.

De même MALLET-GUY, LEJEUNE, FEROLDI et MICHOULIER (1964) dans une série de 66 observations étudiées dans la littérature, retrouvent 47 fois un adénome et 8 fois un cancer des parathyroïdes.

Comme l'ulcère gastro-duodénal, la pancréatite peut précéder ou grever l'évolution de l'hyperparathyroïdisme. Souvent l'attention sera attirée sur les parathyroïdes par la découverte, lors d'examens systématiques, d'un syndrome humoral caractéristique.

ooo

La fréquence, l'homogénéité des faits rapportés, l'interdépendance cliniquement très apparente de ces deux localisations, surtout le résultat souvent spectaculaire de la parathyroïdectomie montrent bien qu'il ne s'agit pas d'une association fortuite. Ces faits incitent à rechercher systématiquement l'hyperfonctionnement parathyroïdien en présence d'une atteinte du pancréas. Notons qu'une calcémie normale peut masquer l'hyperparathyroïdisme : en effet, l'hypocalcémie, un des signes biologiques classiques de la pancréatite, et élément non négligeable de son diagnostic, vient ici perturber le bilan.

Le diagnostic peut être utilement orienté par la notion d'une lithiase rénale ou d'un ulcère gastro-duodénal dans les antécédents. De même, une polyurie insolite, sans glycosurie, peut mettre sur la voie. L'intérêt thérapeutique est grand, de savoir rattacher une pancréatite, survenue secondairement, à un hyperparathyroïdisme.

Inversement, il faut savoir rechercher la possibilité d'une pancréatite latente au cours de l'hyperparathyroïdisme, afin de ne pas méconnaître la signification d'une crise douloureuse abdominale ou de vomissements; KURLANDER et coll. (1963) soulignent l'importance du test à la sécrétine, pour établir le diagnostic, mais aussi pour évaluer les fonctions pancréatiques après parathyroïdectomie.

oOo

SYNDROME DE ZOLLINGER-ELLISON

et

MANIFESTATIONS DIGESTIVES DE L'HYPERPARATHYROIDISME

- - - - - - - - - - -

L'hyperparathyroïdisme n'est pas la seule endocrinopathie s'accompagnant de manifestations digestives. Une lésion pancréatique peut être directement responsable d'un ulcus, l'association des deux réalisant un syndrome décrit par ZOLLINGER et ELLISON en 1955. Ces auteurs rapportent deux observations personnelles et quatre cas, pris dans la littérature, d'une maladie comportant : ulcère digestif d'évolution grave, hypersécrétion gastrique, adénome langerhansien non sécrétant. Ils pensent que l'ulcus doit être la conséquence de la lésion pancréatique.

GONDARD fait une mise au point importante en 1960. Il utilise 63 observations sur la centaine de cas dont Zollinger et Ellison ont alors établi la liste, et précise les caractères de ces ulcères. Sont remarquables : leur multiplicité, leur siège atypique (oesophagien, jéjunal, 3e duodénum, rarement gastrique) leur résistance au traitement médical, leur récidive après gastrectomie, la fréquence des complications hémorragiques et des perforations, l'amaigrissement rapide, la guérison après pancréatectomie. Diarrhée chronique et stéatorrhée accompagnent dans la moitié des cas, et souvent précèdent, pendant des mois ou des années, cet ulcère.

Ce sont des signes essentiels de ce syndrome. Il existe une hypersécrétion et une hyperacidité gastriques, non modifiées par l'atropine.

SCHLAGER, LEMAY et WERMER (1960) rapportent aussi sept observations d'adénomes endocriniens avec manifestations gastro-duodénales et hypersécrétion.

COLL, dans le cas qu'il relate en 1961, mentionne que l'acidité gastrique et le volume sécrétoire sont beaucoup plus importants que dans l'ulcère gastro-duodénal commun (2 à 3 litres, de pH 1,4

par 24 h.). Cette hypersecrétion peut dépasser 20 litres par 24 h.

Le traitement du syndrome de Zollinger-Ellison est extrêmement difficile, mais il est certain que, seul, le traitement de la tumeur langerhansienne peut guérir l'ulcère. Ce mode de guérison prouve la responsabilité de la lésion pancréatique qui semble agir par un mécanisme humoral.

L'évolution, sans rémission, d'un ulcère qui ne répond pas au traitement médical puis chirurgical, l'augmentation de volume de la sécrétion gastrique conduisent à penser qu'il existe une tumeur du pancréas génératrice de cet ulcère, et en imposent la recherche puis l'ablation.

La tumeur est, en général, non insulinogène, constituée aux dépens des îlots de Langerhans. L'identification des cellules n'a jamais été formelle : tantôt on a cru voir des cellules du type α , tantôt du type γ ou δ . Jamais il ne s'agit de cellules β . Ces tumeurs sont soit des adénomes, soit, plus souvent des adéno-carcinomes ; elles siègent fréquemment sur la queue du pancréas, mais peuvent se rencontrer en tout autre segment, et même au niveau d'un pancréas aberrant. Les tumeurs sont souvent multiples, difficiles à trouver. Rarement, il s'agit d'une adénomatose diffuse.

ooo

Existe-t-il un rapport entre l'hyperparathyroïdisme avec ulcère et le syndrome de Zollinger-Ellison ?

Sur les 82 cas de la littérature étudiés aux Etats Unis, six cas s'accompagnent de lésions parathyroïdiennes. Pour SCHLAGER, l'association ulcère-hyperparathyroïdisme serait une forme fruste du syndrome de Zollinger-Ellison, sous la dépendance d'un même facteur héréditaire.

La symptomatologie ulcéreuse est, en fait, différente dans ces deux affections. Elle est plus proche de celle de l'ulcus classique dans l'hyperparathyroïdisme, elle est très grave dans le syndrome de Zollinger-Ellison. Il n'existe pas, dans le premier cas, l'hypersécrétion gastrique extrêmement importante constatée ici.

Notons aussi que de nombreux ulcères ont été guéris, dans le cadre de l'hyperparathyroïdisme, par l'ablation de la lésion parathyroïdienne, sans que l'on ait eu à incriminer une cause pancréatique.

Il est très surprenant de voir survenir chez un même malade deux affections aussi rares telles qu'un hyperparathyroïdisme et

un syndrome de Zollinger-Ellison. Pourtant, une telle association est quelquefois mentionnée. Il est logique de penser qu'il ne s'agit pas d'une coïncidence, mais plutôt d'aspects incomplets de polyadénomatose endocrinienne, avec tumeur langerhansienne non hypoglycémiante. Les formes d'hyperparathyroïdisme où un ulcère, persistant après parathyroïdectomie, récidivant, a été guéri par pancréatectomie semblent également relever de la même étiologie.

D'autres tumeurs endocriniennes, et en particulier l'hyperparathyroïdisme, sont trop rarement observées dans le syndrome de Zollinger-Ellison pour leur reconnaître une part certaine de responsabilité. Cependant, cette association possible suggère à WERNER qu'un facteur héréditaire pourrait être responsable de l'ulcère et des diverses autres localisations. Une incidence familiale a, effectivement, été soulignée dans quelques observations.

De façon pratique, retenons qu'une enquête complète doit explorer les fonctions parathyroïdiennes au cours de tout syndrome de Zollinger-Ellison. De même, un examen systématique doit, en présence d'une atteinte des parathyroïdes avec ulcus, rechercher l'existence d'une adénomatose pancréatique, surtout s'il existe une hypersecrétion gastrique acide.

oOo

POLYADENOMATOSE ENDOCRINIENNE
et
MANIFESTATIONS DIGESTIVES DE
L'HYPERPARATHYROIDISME

Hyperparathyroïdisme et ulcère coexistent également dans la polyadénomatose endocrinienne, observée dans divers faits anciens, et reconnue dans ces dernières années comme un syndrome ayant son autonomie (LLOYD - 1929). C'est ici l'association de lésions portant sur plusieurs parenchymes glandulaires.

Si les parathyroïdes sont atteintes dans les formes qui nous concernent, la plupart des glandes endocrines peuvent, en fait, être intéressées : le lobe antérieur de l'hypophyse, le pancréas et, beaucoup plus rarement, la thyroïde, la médullo-surrénale ou la cortico-surrénale.

Selon la prédominance de l'une ou l'autre localisation, sont réalisés des tableaux d'hyperparathyroïdisme, d'insuffisance antéhypophysaire d'acromégalie, d'hyperinsulinisme. L'hyperparathyroïdisme est la manifestation la plus fréquente, mais hyperinsulinisme et syndrome hypophysaire ne sont pas rares. Ils peuvent apparaître simultanément ou successivement et s'intriquer en des combinaisons diverses ; le tableau peut aussi se résumer pendant longtemps aux manifestations d'hyperfonctionnement d'une seule glande.

Les caractères de l'ulcère, dans cette affection, sont identiques à ceux mentionnés dans le syndrome de Zollinger-Ellison, c'est-à-dire d'une particulière gravité ; ils s'accompagnent fréquemment de diarrhée profuse. Un fait demeure : l'ulcus ne guérira que si l'on enlève l'adénome responsable.

Les parathyroïdes sont, ici, souvent le siège d'adénomes multiples. Il en est de même pour le pancréas, où les lésions langerhansiennes sont généralement, mais non toujours, hypersécrétantes, par atteinte des cellules β . Ces tumeurs glandulaires sont

plus volontiers constituées de plusieurs types cellulaires, et cette forme diffère des adénomes endocriniens ordinaires, habituellement isolés et faits d'un seul type de cellule.

La constatation de tumeurs multiples portant soit sur les îlots de Langerhans, soit sur les parathyroïdes, doit faire rechercher l'hyperfectionnement et la lésion des autres glandes.

Si l'ulcus d'un hyperparathyroïdisme ne guérit pas ou récidive, après l'ablation de l'adénome, la mise en évidence d'autres localisations adénomateuses pourra apporter la solution thérapeutique.

ooo

Bien qu'il y ait certaines similitudes entre le syndrome de Zollinger-Ellison et cette affection, il existe aussi quelques différences. Sont plus particulièrement caractéristiques des adénomes polyendocriniens : l'hyperinsulinisme, une certaine régularité du siège duodénal de l'ulcère, la moindre importance de l'hypersecrétion gastrique, enfin la mise en évidence d'une incidence familiale.

MEHER et coll. (1962) trouvent dix fois un syndrome de polyadénomatose parmi les membres, de quatre générations, d'une famille noire.

L'observation caractéristique rapportée par SCHMID, LABHART et ROSSIER, en 1961, oriente, comme la précédente, vers l'existence d'un facteur héréditaire. Dans la famille concernée, trois soeurs ont des adénomes endocriniens multiples. L'une addes adénomes des parathyroïdes et des cellules β du pancréas, une autre a un adénome hypophysaire à cellules chromophobes et présentera plus tard un hyperinsulinisme, la troisième a un syndrome de Cushing et un hyperparathyroïdisme. Celui-ci est également retrouvé chez un frère, et était probablement présent parmi trois des ascendants. Deux autres frères sont morts d'ulcères à localisations atypiques, récidivants et perforants : chez l'un on a pu mettre en évidence un adénome langerhansien non insulinogène, chez l'autre la probabilité n'a pu être vérifiée. Enfin, quatre membres de la famille paternelle sont morts d'ulcères, tandis que des symptômes ulcéreux ont été retrouvés chez plusieurs autres.

Cette étude confirme encore la conception de WERNER sur le rôle de l'hérédité dans la polyadénomatose endocrinienne. Il attire l'attention sur la fréquence de l'association de tels syndromes polyglandulaires avec une maladie ulcéreuse, fréquence qui est d'au moins 40 %. L'ulcère est, pour lui, indépendant des troubles endocriniens mais hérité en même temps qu'eux.

DISCUSSION PATHOGENIQUE

A - SYNDROME FONCTIONNEL DIGESTIF ET ULCERE GASTRO-DUODENAL

L'association d'ulcère gastro-duodénal et d'hyperparathyroïdisme peut être parfois une coïncidence, nous l'avons vu. En réalité, il existe beaucoup plus fréquemment une relation entre ces deux affections. Leur proportion importante, en particulier dans l'hyperplasie primitive, les caractères particuliers de l'ulcère et sa rétrocession habituelle après parathyroïdectomie suggèrent une telle interdépendance.

Nous allons en étudier la nature, à la lumière des travaux expérimentaux actuellement connus.

ooo

Anorexie, nausées, vomissements sont habituels dans l'hypercalcémie, lorsque celle-ci atteint un certain degré. C'est un syndrome toxique lié au bouleversement des lipides intracellulaires. Les lésions des viscères digestifs demandent une investigation plus poussée.

Les premières recherches, effectuées sur des animaux traités par des doses élevées de parathormone, ont montré une congestion marquée du tractus digestif et, souvent, des suffusions hémorragiques.

L'intoxication aiguë du chien par la parathormone provoque : vomissements, diarrhée, hémorragies, hématémèses et melaena, ce qui a fait supposer que les troubles observés en clinique étaient probablement dûs à des décharges d'hormone parathyroïdienne.

COLLIP, en 1936, constate que l'intoxication expérimentale par injection intraveineuse de calcium détermine aussi une hyper-

hémie digestive intense et une intolérance gastro-intestinale.

SCHIFFRIN en 1942, analyse l'effet de la parathromone et de la parathyroïdectomie sur l'estomac du chien. Il constate que l'administration d'hormone parathyroïdienne, en quantité suffisante pour élever la calcémie, diminue le volume et l'acidité de la sécrétion gastrique, mais augmente la concentration en pepsine. La parathyroïdectomie entraîne les effets inverses : augmentation du volume et de l'acidité, diminution de la concentration en pepsine.

Une étude plus poussée est faite, en 1953, par RUTISHAUSER et MAJNO. Ils injectent des extraits parathyroïdiens à des chiens, afin de préciser leurs effets sur l'activité protéolytiques des extraits osseux. S'ils notent une augmentation irrégulière de l'activité protéolytique dans les extraits d'os lavés, ils constatent surtout une élévation importante de l'activité protéolytique des protéases sanguines: jusqu'à 30 fois la valeur normale. le pH optimum de cette action fermentaire - 1,5 à 3, correspond exactement à celui du pepsinogène.

L'examen de l'estomac des chiens permet de noter une hyperhémie du fundus avec pétéchies, une nécrose des glandes fundiques, enfin un dépôt calcaire intra-glandulaire.

Ces auteurs déduisent de leurs travaux que l'injection de parathormone provoque une lyse osseuse et une hypercalcémie secondaire ; il se produit une précipitation de sels calcaires dans la muqueuse gastrique, puis une nécrose des culs-de-sac glandulaires. Celle-ci est à l'origine de la libération du pepsinogène renfermé dans les cellules principales, et de l'élévation de son taux sanguin (élévation retrouvée par ailleurs chez les ulcéreux). La hausse de l'activité protéolytique du sérum est en relation constante avec une lésion gastrique : elle indique un passage dans le sang non pas de protéases osseuses mais de pepsinogène.

Ces faits sont des éléments importants permettant de penser que l'ulcère gastro-duodénal de l'hyperparathyroïdisme est la conséquence de l'intoxication par la parathormone.

ALLEN et ELLIOTT (1961) constatent expérimentalement une diminution de l'acidité gastrique et la détermination d'une atrophie muqueuse, après administration de parathormone.

FROMM et coll. entreprennent en 1959, l'étude du fonctionnement parathyroïdien chez tous les ulcéreux. Ils parviennent à mettre en évidence un trouble de la réabsorption tubulaire du phosphore, trouble qu'ils attribuent à la parathyroïde. Ils concluent qu'il doit exister une relation entre l'hormone parathyroïdienne et l'ulcère. Ils montrent, dans ce travail, que la clearance du phosphore et celle du calcium sont toutes deux plus élevées chez les ulcéreux que chez

les sujets normaux, les résultats étant un peu plus nets dans l'ulcère duodénal que dans l'ulcère gastrique. Cette différence est à leurs yeux un argument de plus pour affirmer une pathogénie différente entre ces deux variétés d'ulcère. Les épreuves biologiques mises en oeuvre pour assurer le diagnostic d'hyperparathyroïdisme ne permettent pas de conclure à un tel dérèglement chez les ulcéreux de la population générale ; mais les chiffres obtenus, sans atteindre de valeurs nettement pathologiques, sont orientés dans le sens de l'hyperfonctionnement parathyroïdien. Cependant, nous avons vu, en d'autres statistiques, que la fréquence de l'hyperparathyroïdisme dans l'ulcère digestif est très faible.

ooo

Les données expérimentales sont bien souvent contradictoires :

Ainsi l'étude des effets de l'hypercalcémie sur les secrétions gastriques du chien montre une élévation de la sécrétion chlorhydrique pour Schifflers, une diminution pour Grant.

Chez l'homme, DONEGAN et SPIRO (1960) observent une hypersécrétion chlorhydropepsique faible, inférieure à celle que provoque l'histamine.

Toute une série d'expériences, rassemblées par EVEN (1962) plaident contre l'action ulcérigène de la parathormone, qui diminue le volume de la sécrétion gastrique ainsi que la concentration chlorhydrique et pepsique, chez le chat et le chien.

BARRE (1963) étudie le chimisme gastrique de 11 malades porteurs d'un ulcère authentique :il montre qu'ils ont une acidité gastrique normale.

ooo

L'action directe du calcium ou de la parathormone sur la muqueuse gastrique est affirmée, les faits précédents le prouvent, par les lésions de l'hyperparathyroïdisme expérimental : hyperhémie oedème, pétéchies, nécrose. Il faut remarquer, cependant, que l'on n'a jamais pu reproduire, expérimentalement, d'ulcère véritable, par administration de parathormone, de calcium intraveineux ou de vitamine D. Les lésions ci-dessus sont bien différentes de la maladie ulcéreuse.

La fréquence de l'ulcère dans l'hyperparathyroïdisme est grande (seulement un peu plus grande que dans la population générale, re-

marquent certains) celle de l'hyperparathyroïdisme dans l'ulcère est faible ; les faits cliniques, les constatations expérimentales établissent assez bien l'existence d'une relation entre hyperparathyroïdisme et ulcère, mais le mécanisme complet en reste encore obscur et ses données parfois contradictoires.

Pour GRAY (1964), il n'y a probablement pas une cause unique d'ulcère. Celui-ci est plus qu'une lésion localisée de l'estomac ou du duodénum, c'est le résultat d'interférences complexes et dynamiques entre facteurs neurogéniques, hormonaux et autres, qui favorisent l'ulcération ou les défenses de la muqueuse gastrique. Sous certaines conditions, des modifications endocriniennes, antrales, vagales peuvent s'associer, se combiner et modifier l'équilibre en faveur de l'ulcération.

ooo

B - PANCREATITE

Certains, avec PLOUGH et KYLE (1957) considèrent la pancréatite comme primitive, et l'hyperparathyroïdisme comme une réaction à l'hypocalcémie d'origine pancréatique et au défaut d'absorption du complexe vitaminique B.

D'autres estiment que la pancréatite est secondaire à l'hyperparathyroïdisme. C'est là l'opinion communément admise et les faits expérimentaux plaident dans ce sens.

Plusieurs facteurs peuvent être à l'origine de la pancréatite, en particulier l'action directe nécrosante de la parathormone, comme l'a constaté Mc PHERSON. Il montre, en 1961, chez des animaux traités par de hautes doses de parathormone, et dont les canaux pancréatiques ont été ligaturés, l'existence d'un dépôt calcique marqué et de lésions de nécrose graisseuse.

L'activation anormale du trypsinogène en trypsine, sous l'influence de l'ion calcium, peut être également responsable. Ce sont ici les travaux d'HAVERBACK. Il montre expérimentalement, en 1960, que l'activation du trypsinogène en trypsine est contrôlée, de façon directe, par le taux de la calcémie. Il croit que cet accroissement de trypsine active peut expliquer l'association pancréatite et hyperparathyroïdisme.

Cette théorie est appuyée par plusieurs observations de pancréatite survenue chez des patients ayant une hypercalcémie non dûe à un dysfonctionnement des parathyroïdes.

Quelle que soit la participation des facteurs précédents, la précipitation des sels calciques dans les canaux du pancréas, à la faveur de l'hypercalcémie, semble jouer un rôle majeur.

ooo

L'existence de calcifications pancréatiques, au cours de l'hyperparathyroïdisme, n'est pas surprenante, car le taux du calcium dans le suc pancréatique approche, normalement, celui du calcium diffusible sérique. Quand la calcémie est haute, elle peut conduire à la précipitation du phosphate de calcium dans les canaux, du fait de l'alcalinité du milieu. La stase qui en résulte déterminera la pancréatite.

Cependant, il existe des cas d'hyperparathyroïdisme avec pancréatite où l'on n'a pas observé de calcifications à l'examen radiologique, des cas où l'examen anatomique a montré l'existence de pancréatite sans calcifications et sans obstructions. Bien que la négativité des enquêtes radiologiques et anatomiques n'excluent pas totalement la possibilité de calcifications, ce sont ces cas, et en particulier la prompte guérison de pancréatites après parathyroïdectomie, qui ont suggéré que l'explication était probablement plus mystérieuse.

Retenons que le lien n'est sans doute pas univoque et que les différents mécanismes envisagés sont susceptibles d'agir et de s'intriquer. Tantôt intervient l'hypersecrétion calcique pancréatique, génératrice de lithiase et de précipitations, tantôt intervient le rôle activateur enzymatique de l'hypercalcémie. De même, peuvent être incriminés les troubles digestifs bien connus de l'hyperparathyroïdisme chronique ou leur influence sur le métabolisme hydrique.

ooo

C - SYNDROME DE ZOLLINGER-ELLISON

On attribue, dans cette maladie, les lésions gastriques au pancréas. Le rôle d'une sécrétion pancréatique ulcérogène est prouvé par la pancréatectomie, qui guérit l'ulcère.

Le mode d'action reste encore à préciser : on a accusé successivement le glucagon, la sérotonine, l'histamine, la vagotonine, sans preuve formelle.

MAGDELAINE (1961) étudiant l'ulcus digestif dans le cadre des adénomes endocriniens, rappelle que d'autres corrélations sont connues, entre l'état des îlots de Langerhans et la constitution d'ul-

cères duodénaux : chez l'animal, l'ulcère de Shay s'accompagne souvent d'une hypertrophie des cellules langerhansiennes; les anti-diabétiques oraux sont susceptibles d'avoir une action anti-ulcéreuse.

Peut être s'agit-il d'une hormone différente des hormones connues citées précédemment ? DEBRAY, BRICAIRE HARDOUIN et RAMBAUD (1964) reprenant l'étude du syndrome de Zollinger-Ellison et s'appuyant sur les travaux de GREGORY, pensent que l'hypersécrétion gastrique serait due à une multiplication des cellules bordantes, qui sécrètent l'acide chlorhydrique dans les tubes glandulaires. Ils admettent que la tumeur insulaire puisse sécréter une substance analogue à la gastrine dans l'antre gastrique, substance qui exciterait de façon continue la muqueuse fundique. Cette hypothèse a été confirmée par la guérison des lésions ulcéreuses et la chute de l'hypersécrétion après exérèse de la tumeur.

ooo

D - POLYADENOMATOSE ENDOCRINIENNE

Polyadénomatose endocrinienne et syndrome de Zollinger-Ellison peuvent être reliés par un mécanisme commun, ou bien au contraire, le syndrome de Zollinger-Ellison peut être une forme dégradée de polyadénomatose : ceci reste à déterminer de façon précise. On a pu noter la coexistence des deux maladies dans plusieurs familles et il apparaît que l'on découvre avec une fréquence croissante l'association de lésions endocriniennes dans le syndrome de Zollinger-Ellison. Ces lésions sont parfois longtemps asymptomatiques et latentes.

En 1955, Zollinger et Ellison soutiennent l'action ulcérigène de tumeurs pancréatiques non insulinogènes. Fait remarquable, l'ulcère du syndrome qu'ils individualisent ainsi est en tout point comparable à celui des polyadénomatoses comportant une tumeur non insulinogène. Pour eux, une lésion insulaire à cellules α, γ ou δ est toujours à l'origine de l'ulcère de l'adénomatose.

Le caractère familial, mentionné à son sujet, est-il fondamental ? Il est plusieurs fois retrouvé et plaide beaucoup en faveur de l'origine génétique.

Les autres théories, incriminant l'hypothalamus, l'hypophyse ou les autres glandes endocrines, paraissent beaucoup moins satisfaisantes. Ceci, d'autant plus que l'hyperinsulinisme, l'hyperpituitarisme, l'hypercorticisme ne s'accompagnent pas, lorsqu'ils sont isolés, d'une fréquence accrue de l'ulcère gastro-duodénal.

oOo

CONCLUSIONS

I - Le syndrome digestif, par la fréquence inhabituelle avec laquelle il est retrouvé, mérite, d'être inscrit parmi les signes principaux, osseux et rénaux, de l'hyperparathyroïdisme primitif.

Bien que toutes les combinaisons chronologiques soient possibles dans cette association, ce syndrome est bien souvent premier en date. La précocité de son apparition en fait un élément important de diagnostic, à un stade encore peu évolutif de la maladie.

Les signes digestifs peuvent se borner à des manifestations fonctionnelles, en apparence banales, telles que : anorexie, nausées, vomissements ou constipation.

II - Ils se complètent, dans une proportion importante des cas, en un syndrome ulcéreux. Ces ulcères sont caractérisés par leur siège duodénal, leur évolution faite de poussées hémorragiques multiples, leur résistance au traitement médical, leur association plus particulière à une hyperplasie des parathyroïdes. Il était intéressant de rechercher la présence d'hyperfonctionnement parathyroïdien dans la population ulcéreuse : quelques enquêtes ont montré que sa fréquence n était pas très grande, mais qu'elle excluait la coïncidence.

III - Des pancréatites, avec ou sans calcifications parenchymateuses, peuvent également survenir au cours de l'hyperparathyroïdisme. Elles réalisent toutes les formes cliniques : aiguë hémorragique, oedémateuse, lithiasique, chronique.

Fait remarquable, la parathyroïdectomie est suivie, dans tous ces tableaux, d'une amélioration nette ou de la guérison, ce qui prouve l'existence d'une interdépendance.

IV - Le mécanisme pathogénique de ces différentes manifestations digestives a fait l'objet de nombreux travaux. On a ainsi

montré l'action directe du calcium ou de la parathormone sur la muqueuse gastrique. L'hyperparathyroïdisme expérimental provoque : hyperhémie, oedème, pétéchies et nécrose. Cependant, l'on n'a jamais pu reproduire, expérimentalement, d'ulcère véritable. Si les faits cliniques et les données expérimentales établissent l'existence d'une relation entre hyperparathyroïdisme et ulcère, s'ils expliquent les troubles digestifs, le mécanisme complet reste encore à préciser.

On a incriminé plusieurs facteurs dans le déterminisme des pancréatites : l'action nécrosante de la parathormone, l'activation anormale du trypsinogène en trypsine, la précipitation intra-canaliculaire de phosphate de calcium. Le lien ne paraît pas univoque et les différents mécanismes sont susceptibles d'agir et de s'intriquer.

V - Hyperparathyroïdisme et ulcère sont aussi rencontrés dans le syndrome de Zollinger-Ellison. L'ulcus est ici de siège très atypique. Son évolution est d'une particulière gravité, émaillée de complications sévères et caractérisée, surtout, par une hypersécrétion gastrique marquée, des récidives inéluctables. Seule l'ablation de la tumeur langerhansienne non insulinogène responsable apportera la guérison. Le rôle d'une sécrétion pancréatique ulcérogène est ainsi prouvé mais sa nature reste encore à déterminer. Peut être s'agit-il d'une hormone différente du glucagon, de la sérotonine ou de l'histamine, successivement accusées jusqu'à présent.

VI - Enfin, la polyadénomatose endocrinienne, dont l'hyperparathyroïdisme est une des formes d'expression, comporte également un syndrome digestif avec ulcère. Ses caractères sont assez semblables, quant à leur gravité, à ceux de l'ulcère dans le syndrome de Zollinger-Ellison. Toutefois, l'ulcère est plus souvent duodénal, et s'accompagne d'une moindre hypersécrétion gastrique, l'adénome pancréatique peut être insulinogène.

Polyadénomatose endocrinienne et syndrome de Zollinger-Ellison sont-ils reliés par un mécanisme commun, ou bien la seconde affection est-elle une forme dégradée de la première ? Ceci reste à déterminer. Une incidence familiale a été, plusieurs fois, mentionnée et plaide beaucoup en faveur de l'origine génétique.

oOo

Vu le Président de Thèse

Pr. DE SEZE

Vu le Doyen de la Faculté

Pr. G. CORDIER

Vu et Permis d'imprimer
Le Recteur de l'Académie de Paris

J. ROCHE

BIBLIOGRAPHIE

ALBRIGHT H.L.

Primary hyperplasia of parathyroïd glands. Report of a case with coïncident duodenal ulcer.
J.A.M.A. 1952, 148, 1218-21

ALLEN J.E., ELLIOTT D.W.

Gastric response to induced hyperparathyroïdism
Surg. Forum 1961, 12, 285-7

BARRE C.

Endocrinopathies et ulceres gastro duodenaux
Prog. Med. 1963, 91, 64-6

BASTENIE P.A., DESNEUX J., KOWALEWSI K

Clinique, physiopathologie et thérapeutique endocrino-gastro-duodénales.
Rapport Soc. Belge de Gastroent.
Ed. Acta Medica Belg. 1949, 57-94

BEGGART H.L., WILLIS J.

Peptic ulceration and endocrine disease in necropsy material
Lancet 1959, 22, 938.

BERLIN R.

Primary hyperplasia of the parathyroïd glands associated with ulcus in the oesophagus and duodenum, and polycythemia of the splenomegalic type
Acta Medica Scand. 1949, 135, 18-24

BIRNSTINGL M.

Pancréatic lithiasis during hyperparathyroïdism
Acta Gastro ent. Belg. 1960, 23, 1029-30

BURNETT Ch. COMMONS R.R., ALBRIGHT F., HOWARD J.E.

Hypercalcemia without hypercalciuria or hypophosphatemia calcinosis and renal insufficiency: syndrome following prolonged intake of milk and alkali. New England J. Med. 1949, 240, 787-94

CHODACK P., ATTIE J.N.

Peptic ulcer as a presenting manifestation of primary hyperparathyroïdism
New York State J. Med. 1961, 61, 2033-43

COLL I.

The Ellison-Zollinger syndrome and hyperparathyroïdism in recurrent peptic ulceration
S. Afr. Med. J. 1961, 35, 771-7

COPE O., CULVER J.P., MIXTER C.G. Jr. NARDI G.L.

Pancreatitis, as diagnostic clue to hyperparathyroïdism
Ann; Surg. 1957, 145857-63

DEBRAY Ch. , BRICAIRE H., HARDOUIN J.P., RAMBAUD J.C.

Adénome parathyroïdien avec lithiase rénale, associé à une adénomatose pancréatique non insulinogène, hypersécrétion gastrique et ulcères peptiques récidivants (syndrome de Zollinger-Ellison).
Ann. Endocr. (Paris) 1964, 25, 401-16

DECHAUME M. LAYANI F., WELTI H., CHAOUAT Y.

Ostéoses parathyroïdiennes à évolution lente par poussées avec manifestations maxillaires, pancréatiques et oculaires
Rev. Rhum. 1958, 25, 669-74

DONEGAN W.L., SPIRO H.M.

Parathyroïds and gastric secretion
Gastroenterology 1960, 38, 750-9

DUFAULT F.X., TOBIAS G.T.

Potentially reversible renal failure following excessive calcium alcali intake in peptic ulcer therapy
Am. J. Med. 1954, 16, 231-36

ELLISON E.H., ABRAMS J.S., SMITH D.J.

Post-mortem analysis of 812 gastro-duodanal ulcers found in 20.000 consecutive autopsies, with emphasis or associated endocrine disease.
Amer. J. Surg. 1959, 97, 17

EVEN P.

Hyperparathyroïdisme et ulcères digestifs
Sem. Hôp. Paris 1962, 38, n° 37, 2195-6

FINK W. J., FINFROCK J. D.

Fatal hyperparathyroïdism crisis associated with pancreatitis
Amer. Surgery, 1961, 27, 424-30

- FRAME B., HAUBRICH W. S.

Peptic ulcer and hyperparathyroïdism, a survery of 300 ulcer patients
Arch. Int. Med. 1960, 105, 536-41

FRANKSSON C., HELLSTROM J., HULTQUIST G., PERMAN G.

Primary chief cell hyperplasia of the parathyroïds, ans islet cell hyperplasia and adenomato of the pancreas associated with gastro-duodeno-jejunal ulcer
Acta Chir. Scand. 1960, 118, 270-7

FROMM G. A., FIFELEFF E., FERRENO M. , NAJENSON H. COR DERO FUNE J.

Parathyroïds fonction in patients with peptic ulcer
Acta Endocr. (Khb)1959, 32, 448-62

GODARD L.

Tumeurs non insulinogènes du pancréas et syndrome de Zollinger-Ellison, d'après 61 observations
Arch. Mal. App. Digestif 1960, 49 , n° 9, 1217-60

GRAY J. J.

Endocrinopathies and peptic ulcer
Amer. J. Dig. Dis. 1964, 9, 279-84

GREK I. J., SENIOR B.

Ulcerative colitis and parathyroïd dysfunction
Brit. Med. J. 1961, 5235, 1278-80

HAVERBACK J.

Trypsin, trypsinogen and trypsin inhibitor in human pancreatic guice. Mecanism
Am. J. Med. 1960, 29, 424-33

HELLSTROM J.

Primary hyperparathyroïdism. Observation in series of 50 cases. Acta Endocr. 1954, 16, 30

HELLSTROM J.

Hyperparathyroïdism and gastro-duodenal ulcer
Acta Chir. Scand. 1959, 116, 207

HELLSTROM J., IVEMARK B.I.

Primary hyperparathyroïdism. Clinical ans structural findings in 138 cases.
Acta Chir. Scand. (suppl.) 1962, 294, 1-113

HERNANDEZ I.A., POWERS S.R.Jr. FRAWLEY T.F.

The role of the parathyroïd glands in calcium and magnesium metabolism in acute hemorrhagie pancreatitis
Surgery 1961, 50, 143-50

HOAR C., GORLIN R.

Hyperparathyroïdism and acute pancreatitis
New-England J. of Med. 1958, 258, 1052

HOWARD J.E.

Hyperparathyroïdism
J. Clin. Endocrinol. 1953 13, 997

JACKSON C.E.

Hereditary hyperparathyroïdism associated with recurrent pancreatitis
Ann. of Int. Med. 1958, 49, 829-36

JULIEN C., CAROLI J., HIVET M.

Considerations sur le syndrome de Zollinger-Ellison. A propos d'un cas à symptomatologie diarrhéique prédominante.
Sem. Hôp. Paris, 1964, 40, 1721-36

KEATING F.R. Jr

Diagnosis of primary hyperparathyroïdism
J.A.M.A. 1961, 178, 547-55

KURLANDER D.J., RASKIM H.F., KIRSNER J.B.

Coexistence of pancreatitis and hyperparathyroïdism. Use of the secretion test in evaluation of pancreatis function before and after excision of a parathyroïd adénoma
Ann. of int. Med. 1963, 58, n°6, 1013-16

LEBACQ E., VERHAEGEN H., VANDENBROUCKE J.

Tests de la fonction parathyroïdienne dans les cas d'ulcères gastro-duodénaux
Acta Gastro Ent. Belg. 1963, 26 , 257-73

LEJEUNE E., MALLET GUY P., MOUNIER-KUHN A., FEROLDI J. BOUVIER M., TOURNIAIRE J.

Une nouvelle observation d'hyperparathyroïdisme avec adénome parathyroïdien
Lyon Médical 1962, n° 15, 967-82

LIEVRE J.A.

L'ostéose parathyroïdienne et les ostéopathies chroniques
Thèse de Paris 1931, Un vol. Masson Ed. 1932

LIEVRE J.A.

L'hyperparathyroïdisme primitif
Press. Med. 1957, 65, 2011-14

LIEVRE J.A., GANDRILLE M.

Hyperparathyroïdisme et troubles digestifs (à propos d'une observation).
Rev. Rhum. 1960, 27, 475-9

LIEVRE J.A., BLOCH-MICHEL H., CAMUS J.P.

Hyperparathyroïdisme Etude clinique
Ann. Endocr. (suppl.) Paris 1963, 25, n° 2

LIEVRE J.A., CHIGOT P.L., BLOCH-MICHEL H., CAMUS J.P. Mme LIEVRE J.A.

Hyperparathyroïdisme primitif. Etude de 34 obs.
Press. Med. 1963, 71, 2233-6

LLOYD P.C.

A case o hypophyseal tumor with associated tumor-like enlargement of the parathyroïds and islands of langerhans
Bull. John. Hopkins Hosp. 1929, 45, 1

Mc. PHERSON R.C., PACE W.G.

Effect of parathyroïd hormon on obstructive pancreatitis
Ohio Med. J. 1961, 1957, 268-73

MAGDELAINE M.

Ulcères gastro duodénaux et adénomes endocriniens
Press. Med. 1961, 69, 2379-80

MALLET-GUY P., LEJEUNE E., FEROLDI J., MICHOULIER J.

Une nouvelle observation d hyperparathyroïdisme à forme pancréatique.
Rev. Rhum. 1964, 31, n°5, 210-12

MARTIN L., CANSECO J.D.

Pancreatic calcinosis
J.A.M.A. 1947, 135, 1055

MATHIS P., CAROLI J., PLATTEBOSSE R.

Syndrome de Zollinger-Ellison : à propos de deux observations
Rev. Med. Chir. Mad. Foie. Rate. Pancréas, 1958, 33
n° 2, 87-98

MEHER W.C. Jr., HARTSOCK R.J., GEOKAS M.C., BALLARD H.S FRAME B.

Peptic ulcer as a manifestation of familial polyendocrine disease. Report of two cases occuring in sisters, with a preliminary report of eight other family members.
J.A.M.A. 1962, 179; 854-8

MILLIEZ P., LAGRUE G., NAUCIEL C.

Lithiase rénale et ulcus gastro duodénaux
Rein et Foie (Vittel) 1962, 4, III, 19, et III, 32

MIXTER C.G. Jr. KEYNES J., COPE O.

Further experience with pancreatitis as a diagnostic due to hyperparathyroïdism
New England J. Med. 1962, 266, n° 6, 265-72

OSTROW J.D., BLANSHARD G., GRAY J.J.

Peptic ulcer in primary hyperparathyroïdism
Amer. J. Med. 1960, 29, 769-79

OTTENJANN R.

Peptic ulcer in primary hyperparathyroïdism
Deutsch Med. Wschr. 1963, 88, n° 12, 564-7

PLOUGH I.C., KYLE L.H.

Pancreatic insufficiency and hyperparathyroïdism
Ann. Int. Med. 1957, 47, 590-98

RIDDICK F.A. Jr. REISS E.

Hyperparathyroïdism
Ann. Int. Med. 1962, 56, 183-97

ROGERS H.M.

Parathyroïd adenoma and hypertrophy of the parathyroïds glands.
J.A.M.A. 1946, 130, 22-28

ROGERS H.M., KEATING F.R., MORLOCK C.G., BARKER M.D.

Primary hypertrophy and hyperplasia of the parathyroïds glands associated with duodenal ulcer.
Arch. Int. Med. 1947, 79, 307-21

RUBENS DUVAL A., VILLAUMEY J., SEGRESTAA J.M.

Une ostéose parathyroïdienne de symptomatologie osseuse et biologique atypique, avec localisations viscérales prédominantes.
Sem. Hôp. Paris 1960, n° 13, 3, 824-33

RUTISHAUSER E., MAJNO G.

Etude des protéases osseuses et sériques dans l'hyperparathyroïdisme expérimental.
Press. Med. 1953, 61, 286-88

SAINT GOAR W.T.

Gastro intestinal symptoms as clue to diagnosis of primaty hyperparathyroïdism
Ann. Int. Med. 1957, 46, 102

SCHIFFRIN M.J.

Relationship between the parathyroïd and the gastric glands in dog.
Am. J. Physiol. 1942, 135, 660-69

SCHLAGER R., LEMAY M., WERMER P.

Upper gastro intestinal tract alterations in adenomatosis of the endocrine glands
Radiology 1960, 75, 517-30

SCHMID J.R., LABHART A., ROSSIER P.H.

Relationship of multiple endocrine adenomas to the syndrom of ulcerogenic islet cell adenomas (Zollinger-Ellison) Occurence of both syndromes in one family
Amer. J. Med. 1961, 31, 343-53

SHRIFTER H.B.

Endocrine factors and peptic ulcers
Amer. J. Gastro ent. 1963, 40, 417-24

SMITH F.B., COOKE R.T.

Acute fatal hyperparathyroïdism
Lancet 1940, 2, 650

SPIRO H. M.

Hyperparathyroïdism, parathyroïdism adénoma, and peptic ulcer
Gastro enterology 1960, 39, 544-52

STIEL M.C., PIPER D.W.

Pancréatitis associated with hyperparathyroïdism. Report of a case.
Amer. J. Dig. Dis. 1962, 7, 850-6

TURCHI J.J., FLANDREAU R.H., FORTE A.L., FRENCH G.N. LUDWIG D.G.

Hyperparathyroïdism and pancreatitis
J.A.M.A. 1962, 180, n° 10, 799-804

VOEGTLIN R.

Adénome parathyroïdien et pancréatite chronique calcifiante
Strasbourg Med. 1963, 14 723-31

WARD J.J.

The parathyroïds, calcium and gastric secretion in man and the dog.
Gut. 1964, 5, 173-83

WILDER W.T., FRAME B., HAUBRICH W.S.

Peptic ulcer in primary hyperparathyroïdism. An analysis of fifty-two cases.
Ann. Intern. Med. 1961, 55, 885-93

ooOoo

TABLE DES MATIERES

	Page
I - Introduction :	1
II - Syndrome fonctionnel digestif et hyperparathyroïdisme :	5
III - Ulcère gastro-duodénal et hyperparathyroïdisme :	9
IV - Pancréatite et hyperparathyroïdisme : .	17
V - Syndrome de Zollinger-Ellison et manifestations digestives de l'hyperthyroïdisme :	21
VI - Polyadénomatose endocrinienne et manifestations digestives de l'hyperparathyroïdisme :	25
VII - Discussion pathogénique :	27
VIII - Conclusions	33
IX - Bibliographie	

oOo

AGEMP